·综述与专论·

视神经脊髓炎谱系疾病潜在生物标志物研究的新进展

栾晓晴[1]，孙晶晶[1]，李晓玲[2]，王满侠[3*]

1.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二临床医学院
2.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二医院康复医学科
3.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二医院神经内科
*通信作者：王满侠，教授；E-mail：wmx322@aliyun.com

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）是一种以高复发率、高致残率为特点的中枢神经系统脱髓鞘疾病。生物标志物在 NMOSD 的诊断、鉴别诊断、治疗及预后评估中扮演着重要角色，其可以更好的帮助临床医生对 NMOSD 进行诊断，将 NMOSD 与多发性硬化（MS）及其他中枢神经系统脱髓鞘疾病区分开来，同时有助于医生对疾病治疗效果及预后情况进行评估。发现更多潜在的生物标志物以及挖掘已发现生物标志物的应用潜能，不仅可以进一步阐述 NMOSD 的发病机制，还可以发现新的治疗靶点。这有助于医生制定更加完善的诊疗计划，更准确的评估疾病复发风险及严重程度，同时也为降低 NMOSD 复发率及致残率带来价值。本文将综述近年来新发现的具有潜在价值的 NMOSD 生物标志物［长链非编码 RNA（lncRNA）、补体成分、神经元和星形胶质细胞损伤的标志物、粒细胞激活标志物、水通道蛋白 4（AQP-4）抗体滴度、细胞因子］的研究进展。

【关键词】 视神经脊髓炎；视神经脊髓炎谱系疾病；标志物；治疗靶点；诊断；预后
【中图分类号】 R 744.52 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0659

New Research Progress on Potential Biomarkers of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

LUAN Xiaoqing[1]，*SUN Jingjing*[1]，*LI Xiaoling*[2]，*WANG Manxia*[3*]
1.The Second Clinical Medical School，Lanzhou University，Lanzhou 730030，China
2.Department of Rehabilitation Medicine，the Second Hospital of Lanzhou University，Lanzhou 730030，China
3.Department of Neurology，the Second Hospital of Lanzhou University，Lanzhou 730030，China
**Corresponding author：WANG Manxia，Professor；E-mail：wmx322@aliyun.com*

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorder（NMOSD）is a demyelinating disease of central nervous system characterized by high recurrence rate and high disability rate.Biomarkers play an important role in the diagnosis，differential diagnosis，treatment and prognosis assessment of NMOSD，which can better help clinicians to diagnose NMOSD，distinguish it from multiple sclerosis（MS）and other demyelinating diseases of the central nervous system，and help doctors to evaluate the treatment effect and prognosis of the disease.Finding more potential biomarkers and tapping the application potential of the discovered biomarkers can not only further elucidate the pathogenesis of NMOSD，but also discover new therapeutic targets.This will help doctors develop better treatment plans，more accurately assess the risk and severity of disease recurrence，and reduce the recurrence and disability rate of NMOSD.This article will review the research progress of newly discovered NMOSD biomarkers with potential value in recent years，including lncRNA，complement components，markers of neuronal and astrocyte damage，granulocyte activation markers，AQP-4 antibody titers，and cytokines.

【Key words】 Neuromyelitis optica；Neuromyelitis opticas pectrum disorder；Markers；Therapeutic targets；Diagnosis；Prognosis

基金项目：甘肃省联合科研基金一般项目（23JRRA1507）；兰州大学第二医院萃英科技创新项目（CY2022-MS-A17）
引用本文：栾晓晴，孙晶晶，李晓玲，等. 视神经脊髓炎谱系疾病潜在生物标志物研究的新进展［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0659.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
LUAN X Q，SUN J J，LI X L，et al. New research progress on potential biomarkers of neuromyelitis optica spectrum disorder［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

视神经脊髓炎（neuromyelitisoptica，NMO）于1894年由DEVIC等[1]首次报道。NMO起初被定义为多发性硬化（multiplesclerosis，MS）的一种临床亚型，直至2004年水通道蛋白4（aquaporin 4，AQP-4）抗体被突破性地发现，NMO才开始与多发性硬化相鉴别，成为一种独立的疾病[2]。2006年WINGERCHUK等[3]将AQP-4抗体阳性纳入NMO的诊断标准，在描述了该疾病不同形式的临床表现后，于2007年提出视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorder，NMOSD）的概念[4]。NMOSD是一种由体液免疫和细胞免疫介导的自身免疫性炎性脱髓鞘疾病，发病部位主要累及视神经及脊髓，临床特征为视神经炎和脊髓炎反复发作，并进一步导致永久性神经功能缺损及相关发展。根据2015年制定的NMOSD诊断标准，若患者AQP-4抗体为阳性，且至少有一项核心临床特征（包括视神经炎、急性脊髓炎、脑后区综合征、急性脑干综合征或核磁上存在具有NMOSD特征的大脑或间脑病变），在排除其他诊断后，可以诊断为NMOSD；若AQP-4抗体为阴性或无法检测，则需要更为严格的临床标准及额外的神经影像学发现[5]。尽管疾病诊断标准已经不断具体化，仍有小部分AQP-4抗体阴性的NMOSD诊断困难，因此探究生物标志物在NMOSD诊断与鉴别诊断中的作用是十分重要的。目前NMOSD的治疗措施主要为急性期的激素治疗及预防复发期的单克隆抗体与免疫抑制剂治疗。在目前治疗方法及医学水平背景下，NMOSD的预后较差。在发病后5年内，有超过半数患者出现视力受损或运动功能受限症状，若病灶累及颈髓，则会有呼吸衰竭或死亡的高风险，严重影响患者的生存质量[6]。因此，进一步挖掘新的生物标志物与治疗靶点至关重要。现有的研究发现一些长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）、补体成分、神经元和星形胶质细胞损伤的标志物、脑脊液中的粒细胞激活标志物（granulocyte activation markers，GAM）、抗体滴度、细胞因子在NMOSD中具有潜在应用价值，本文将对以上标志物的研究进展进行综述。

本文文献检索策略：检索时间为2000年1月—2024年7月；以“neuromyelitis optica spectrum disorder”and“biomarkers”“neuromyelitis optica spectrum disorder”and“complement”“neuromyelitis optica spectrum disorder”and“long non-coding RNA”为英文检索词，检索数据库为pubMed；以“视神经脊髓炎谱系疾病”“生物标志物”“补体”“长链非编码RNA”为中文检索词，检索数据库为中国知网；纳入标准：（1）与视神经脊髓炎谱系疾病的生物标志物密切相关（2）文章结构严谨，重点关注近5年内文章。排除标准：文章可信度低，语言逻辑差，研究内容陈旧。最终纳入相关文献61篇。

1 lncRNA：XIST、NEAT1、PANDAR、MEG3和TUG1

lncRNA是一种长度超过200个核苷酸的RNA转录物，通过转录因子、转录共调节因子和染色质修饰因子的信号依赖性激活协同作用，参与到炎症基因表达的调节工作中[7]。有研究表明，lncRNA还参与了T细胞和B细胞、巨噬细胞以及自然杀伤细胞的分化过程，因而在自身免疫疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、牛皮癣、自身免疫性甲状腺病等中发挥着重要作用[8]。作为一种神经系统免疫性疾病，NMOSD患者的外周血中lncRNA也存在着异常表达。NMOSD是一种具有明显性别偏向性的自身免疫性疾病，女性的发病率明显高于男性[9]。lncRNA XIST是X染色体失活的关键调控因子，与自身免疫的性别偏倚有关，x染色体失活改变可能促进某些自身免疫性疾病如MS等的发生[10]。有研究表明，lncRNA XIST在女性NMOSD患者淋巴细胞中下调，可能通过其下游通路（XIST-KDM6A-TSAd通路）促进Th17细胞的分化，造成女性NMOSD患者血－脑脊液屏障破坏和中枢神经系统损伤，进一步介导了NMOSD的发生和发展，因此可能成为针对女性NMOSD患者治疗的新兴药物治疗靶点[11]。国外的一项研究认为，利用lncRNA在NMOSD与健康人群外周血中的表达差异，可以为早期视神经与脊髓病变不明显的NMOSD的诊断提供信息[12]。此外，与NMOSD关系较为密切的lncRNA还包括NEAT1、PANDAR、MEG3和TUG1。在先天免疫反应中，NEAT1通过刺激白介素8（interleukin 8，IL-8）的表达起到调节作用[13]。PANDAR和TUG1则是与P53有功能相关的lncRNA[14，15]。MEG3是参与免疫系统发育的一个印迹基因，作为一种肿瘤抑制因子在各种癌症中发挥重要作用[16]。在免疫反应调节中也不可缺少MEG3的参与[17]。例如，在细菌感染期间，MEG3会导致炎症反应的加剧，从而导致IL-1β的增加[18]。有研究发现，NEAT1、PANDAR、MEG3和TUG1可以作为NMOSD的疾病标志物[19]。在这项研究中，NMOSD患者外周血的NEAT1、PANDAR、MEG3和TUG1表达较健康对照组明显上调，其中MEG3的上调最显著，而TUG1和PANDAR的表达水平与发病年龄呈正相关，这表明上述两种lncRNA的表达水平与疾病病程或许有着密切关系，此外，NEAT1的表达水平与临床扩展致残量表评分（Expanded Disability Status Scale，EDSS）呈负相关[19]，这意味着lncRNA在NMOSD预后评估方面也有一定的作用。总之，虽然lncRNA不参与蛋白质的编码工作，但多种研究表明其与NMOSD及其他自身免疫疾病具有

密切关系，尤其在 NMOSD 的早期诊断方面具有潜在作用，但受到 lncRNA 的检测方式及检测费用的限制，将其纳入临床常规检验工作中还存在一定困难，未来还需进行更多相关方面的临床研究，进一步挖掘 lncRNA 的价值。

2 补体成分

补体系统不仅为人体免疫作出巨大贡献，也为诸多疾病发病机制及治疗靶点的研究提供了巨大价值。NMOSD 作为一种自身免疫性炎症性脱髓鞘疾病，可影响脊髓、视神经和特定脑区，而补体在脑后区具有明显的致病作用。C3、C4 是补体激活途径中的关键因子，与 C5、C6、C7、C8、C9 发生反应，参与膜攻击复合物的形成，随后导致星形胶质细胞损伤，进而导致 NMOSD 的血 – 脑脊液屏障破坏、髓磷脂丢失、胶质形成和神经元死亡[20]。依库珠单抗是一种人源化单克隆抗体，与 C5 补体元件结合，从而抑制膜攻击复合物的形成，在治疗 AQP-4 抗体阳性及复发可能性高的 NMOSD 中具有很好的效果[21]。有研究发现，在 NMOSD 和抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病（anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders，MOGAD）急性期，血浆 C3 和 C4 可能成为区分 2 种疾病和反映 NMOSD 血 – 脑脊液屏障损伤的潜在生物标志物，与 MOGAD 相比，NMOSD 患者血浆中似乎有更多的 C3、C4 消耗[22]。一项研究报道，血清 C3a 水平与 NMOSD 患者 EDSS 具有显著相关性，伴有近期临床活动性疾病的 NMOSD 患者的血清 C3a 水平显著高于伴有非活动性疾病的 NMOSD 患者，这表明补体在 NMOSD 预后及疾病监测中也起到一定作用[23]。NMOSD 患者脑脊液中 C5a 水平显著升高，且在 MRI 上具有多发强化病灶的患者中升高尤为明显[24]。近期一项研究发现，补体因子 Ba 与末端补体复合物 SC5b-9 在 NMOSD 急性期升高且二者在缓解期显著降低，水平与临床分期具有密切相关性，因而其可能是确定 NMOSD 是否处于活性阶段的有用标志物，此外，该研究还发现补体因子 I（complement factor I，CFI）水平在 NMOSD 患者组高于健康对照组，其水平与病程之间存在中度正相关，对疾病活动性有着潜在的预测作用[25]。还有研究强调 NMOSD 患者的血浆补体 1 抑制因子（recombinant complement 1 inhibitor，C1INH）、C5 均高于健康人群，与 MS 相比，NMOSD 患者外周血中的 C1INH 水平更高[26]。除此之外，脑脊液中 C3、C4、C5、C9 和 C1INH 的水平也可用于区分 MS 和 NMOSD，MS 患者脑脊液中 C4、C1INH 水平升高，而 NMOSD 患者脑脊液中上述补体生物标志物均升高[27]。

在治疗方面，目前已有多种针对补体的靶向药物被发现，如 C5 的靶向药物依库珠单抗、雷夫利珠单抗；C1 的靶向药物 C1 酯酶抑制剂、舒替利单抗；C3 的靶向药物坎普他汀等，其中 C5 靶向药物和 C1 酯酶抑制剂已经在临床试验治疗中被证明有效，尤其是依库珠单抗是首个被批准治疗 AQP-4 抗体阳性 NMOSD 的靶向补体药物[28]。然而，由于采集标本、抽样时间、样本数量及处理方法等等具有差异性，部分研究的结果并不一致。尽管部分研究的结果不一致，但仍可以说明补体可能在这些疾病的发病机制中发挥关键作用，并可能代表潜在的治疗靶点。综上，补体可能是区分 NMOSD 和 MS 及 MOGAD 的有用生物标志物，不仅有助于 NMOSD 治疗靶点的研究，在疾病预后及监测方面也具有潜在价值。

3 神经元和星形胶质细胞损伤的标志物：神经丝蛋白轻链（neurofilament light chain，NfL）与胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）

目前已有多种神经元和星形胶质细胞损伤的标记物被发现，其中 NfL 和 GFAP 的研究较为广泛。神经丝是在中枢神经系统和周围神经系统中发现的细胞内的中间纤维，也是细胞骨架的重要组成部分。神经丝亚单位已被提出作为轴突损伤的非特异性生物标志物，轴突损伤可导致脑脊液和血清中 NfL 浓度升高[29]。NfL 与多种不同的神经系统疾病具有密切关系，如 MS、痴呆、中风、创伤性脑损伤、帕金森病、亨廷顿病、脑炎、周围神经病变和肌萎缩性侧索硬化症等。此外，目前已有多种研究证实血清 NfL 是各种神经退行性疾病和 NMOSD 中神经元损伤的一种生物标志物[30, 31]。有研究表明，在 AQP-4 抗体阳性的 NMOSD 患者血清中，NfL 在复发期间升高，在治疗后水平恢复正常，对疾病病程及活动性具有预测作用，且可以作为个体化治疗中调整药物的参考因素[32]。国外一项研究发现，血清 NfL 与 EDSS 及金字塔功能系统评分具有显著相关性，在发作期间对血清 NfL 的评估可以帮助临床医生了解疾病发作的严重程度和发作后残留残疾的可能性，发作期间血清高水平的 Nfl 提示着更为严重的发作程度及随访时更高的残疾风险[30]。这一发现说明可以通过测量 NMOSD 患者血清中 Nfl 水平来对患者预后进行评估，而预后评估则可以作为后期治疗方案的一项参考因素，便于临床医生及时调整治疗方案，从而达到更好的治疗效果。

GFAP 是星形胶质细胞中丰富的细胞骨架中间丝，参与再生、可塑性和反应性胶质细胞增生[33]。GFAP 是一种星形胶质细胞活化的生物标志物，在创伤性脑损伤、MS、额颞叶痴呆和其他疾病中均具有潜在价值。有研究发现，当星形胶质细胞损伤后 GFAP 被释放到脑

脊液和血清中，在 NMOSD 的急性期脑脊液中的 GFAP 显著增高，并且与临床严重程度和脊髓病变的长度有显著的相关性[34]。此外，血清 GFAP 水平在 AQP-4 抗体阳性的 NMOSD 患者的疾病预测中也起到了关键作用。国外 AKTAS 等[35]研究发现，血清 GFAP 基线水平升高的患者疾病发作风险是水平较低患者的 3 倍，并且在复发后的 1 周内，GFAP 浓度升高，复发后 5 周开始下降，复发严重程度与血清 GFAP 浓度相关。这提示 GFAP 对于 NMOSD 疾病活动性的预测作用。一项前瞻性研究表明，NMOSD 患者的星形胶质细胞损伤比 MS 更严重，因此血清 GFAP 浓度可能远高于 MS 患者，这进一步支持了 GFAP 成为 NMOSD 潜在的生物标志物[35]。鉴于 GFAP 水平能够区分 NMOSD 与 MS，GFAP 值的增加被提议作为 NMOSD 诊断的支持标准[36]。最近一项结合 GFAP 和谷氨酰胺合成酶（glutamine synthetase，GS）分析的研究发现，与 MS 相比，AQP-4 抗体阳性 NMOSD 患者的 GFAP 与 GS 较高，且二者具有强相关性，但也发现一些抗体阴性的 NMOSD 患者的 GFAP 和 GS 水平较高，这有助于抗体阴性患者疾病的筛查与诊断[37]。既往研究发现，接受皮质类固醇或常规免疫抑制剂治疗的 NMOSD 患者在不同治疗状态期间血清 NfL 水平无显著变化，但其未对新出现的分子靶向药物进行研究[38]。一项关于 NfL 与 GFAP 对新兴分子靶向药物治疗反应的研究发现，托珠单抗和利妥昔单抗均显著降低 NfL 和 GFAP 在血清中的水平，这表明二者可以作为监测 NMOSD 治疗反应的生物标志物[32]。总体来说，目前多项研究表明，与神经元和星形胶质细胞损伤相关的分子是 NMOSD 中有希望的生物标志物，特别是 GFAP 可能是疾病活动性的可靠标志物。GFAP 浓度升高意味着 NMOSD 可能复发，这有助于监测疾病病程，此外，GFAP 还可以作为治疗反应的标志。随着诊断方法的改进，研究这些分子在复发期、复发之后、甚至在缓解期间的血清动力学有了可能性，未来对这些标志物的研究将更具有准确性和说服力。

4 GAM

粒细胞侵入大脑是区分 NMOSD 与 MS 的病理解剖学特征。在急性 NMOSD 中，GAM 的水平高于复发缓解型多发性硬化（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS），并具有与临床残疾评分、疾病严重程度及神经损伤程度的相关性，其水平在 NMOSD 发作时达到峰值，且在首次疾病加重的情况下具有与 AQP-4 相同的灵敏度和特异度，而在 MS 发作时则稳定在较低水平，故 GAM 水平在临床症状恶化开始的 21 d 之内可以区分这 2 种疾病[39]。除此之外，一项早期研究发现，NMOSD 中白细胞黏附分子：细胞间黏附分子 1（intercellular adhesion molecule 1，ICAM-1）和血管细胞黏附分子 1（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM-1）均有所增加，二者与病变的相关性验证了血 - 脑脊液屏障破坏参与 NMOSD 发病机制的假设，且为抗血 - 脑脊液屏障破坏途径成为治疗靶点提供了理论支持[40]。尽管 ICAM-1 与 VCAM-1 不是粒细胞产物，但其增加可能是粒细胞活化过程中酶释放的间接结果，因为这两种分子均是弹性蛋白酶和其他中性粒细胞分泌酶水解蛋白质的底物[41]。GAM 与神经功能损害相关的临床发现，为粒细胞及其分泌产物在 NMOSD 临床前模型中的致病作用提供了大量证据。血 - 脑脊液屏障是中枢神经系统的选择性和保护性屏障，限制溶质向大脑的扩散，调节免疫细胞的进入。在 NMOSD 啮齿动物模型中，粒细胞耗竭保持了血 - 脑脊液屏障的完整性，防止星形胶质细胞病变的形成，减少了病灶损伤，而粒细胞集落刺激因子则通过诱导中性粒细胞募集与活化导致神经损伤增加[42]。综上，鉴于动物实验及临床试验的发现，GAM 有望成为 NMOSD 的疾病活动标志物及新兴的治疗靶点。

5 AQP-4 抗体滴度

抗体滴度反映了抗体浓度，因此可能是与致病性抗体相关的中枢神经系统疾病的一个有用的生物标志物。例如自身免疫性脑炎，诊断时高滴度的抗体常提示预后不良，其中脑脊液中抗体滴度升高与复发的相关性优于血清滴度[43]。在 AQP-4 抗体阳性的 NMOSD 患者中，血清抗体滴度被发现与疾病的严重程度和后果（失明、核磁上脊髓炎分布范围）有关[44]，然而在其他研究中并未发现类似的结果[45]，因此 AQP-4 抗体滴度在预测疾病方面尚不清楚。有研究表明，与缓解期相比，患者在复发时的抗体滴度更高[46]，但在国外的一项早期研究中并未发现 NMOSD 患者缓解期与复发期的抗体滴度具有显著差异性[47]。总之，血清中抗体滴度的增加可能先于复发，但一些滴度高或增加的患者也可能不会经历复发，低滴度或稳定的患者，也可能经历复发。与血清滴度相比，脑脊液中的 AQP-4 抗体滴度可能具有不同的动态。脑脊液抗体水平主要与血 - 脑脊液屏障通透性增加导致的中枢神经系统抗体泄漏有关。研究表明，大多数 AQP-4 抗体血清阳性的 NMOSD 患者脑脊液中也可检测到抗体，相应的血清中抗体呈阴性或血清效价低于 1：250，则不需要检测脑脊液中的抗体[48]。此外，有研究发现，直接存在于脑脊液中的抗体的水平与脑脊液中 GFAP 升高所代表的星形胶质细胞损伤密切相关，并且这种损伤与血 - 脑脊液屏障分解和炎症细胞因子释放的信号同时发生[49]。脑脊液抗体滴度在复发后可能降低，其降低可能与临床症状改善有关[50]。然而，由于难以获得各病程阶段的脑脊液，且血清学指标

作为NMOSD的生物标志物比脑脊液更敏感，因此关于脑脊液中AQP-4抗体的预后应用研究较少。此外，有研究发现，免疫治疗后抗体滴度可能会降低，当治疗暂停时可能会增加，在各种免疫抑制治疗期间抗体水平的下降与复发率的降低有关[51]。据报道，治疗后抗体滴度的降低有助于预测对利妥昔单抗（rituximab，RTX）的疗效反应，RTX每次输注前后3个月的抗体滴度可以提供反应治疗效果的信息，且AQP-4抗体水平、疾病活动性和对RTX的反应之间存在关系，但抗体滴度预测复发的作用有限[52]。然而，这些发现并没有在不同的研究中得到一致的结果[45]，这限制了抗体滴度作为临床生物标志物来监测治疗疗效的使用。由于检测抗体滴度的研究方法各不相同，且抗体滴度可能在病程中波动，目前关于抗体滴度在NMOSD病程中的预测性还存在争议，但已有多种研究反应了抗体滴度的潜在价值，还需继续进行更多相关研究尤其是不同病程阶段的研究来进一步验证。

6 细胞因子：IL-6

参与NMOSD、MS和其他脱髓鞘疾病发生发展的细胞因子各不相同，这可能会导致细胞因子水平在这些疾病中的水平差异，因此细胞因子在鉴别诊断这一方面具有潜在的应用价值。在这些细胞因子中，脑脊液中辅助性T细胞2（T helper 2 cell，Th2）相关的IL-6水平在NMOSD中具有重要价值。IL-6在NMOSD患者复发期的浓度高于缓解期，且与EDSS具有相关性，可能是区分MS和NMOSD的有用生物标志物[53]。在一项早期研究中，离散数量的细胞因子，特别是Th2和辅助性T细胞17（T helper cell 17，Th17）相关的细胞因子，可以将视脊髓多发性硬化症（optic-spinal multiplesclerosis，OSMS）与其他形式的急性脊髓炎或MS患者区分开来[54]。此外，有研究表明，IL-6与脊髓病变长度[55]相关，并与组织损伤生物标志物及脑脊液中白细胞计数具有很强的相关性[56]。脑脊液IL-6水平也可以预测NMOSD的复发及疾病预后情况，这或许与中枢神经系统炎症和星形胶质细胞损伤的程度有关[57]。一项关于NMOSD患者脑脊液中IL-6水平的研究发现，IL-6低水平组中的复发比例低于IL-6高水平组，这提示脑脊液中IL-6水平可以作为NMOSD的短期预后指标[57]。有研究证明，血浆中IL-6和IL-17的浓度与NMOSD患者的复发和残疾程度具有相关性[58]。托珠单抗（一种针对IL-6受体的重组人源化单克隆抗体）可显著降低脑脊液中IL-6水平，使用托珠单抗可能有助于抑制不能耐受标准免疫抑制治疗的NMOSD患者的复发[59]。一项关于托珠单抗有效性和安全性的2期临床试验表明，与使用硫唑嘌呤的患者相比，使用托珠单抗的NMOSD患者复发风险及血清中AQP-4抗体滴度均较低[60]。在AQP-4抗体阳性的患者中，经历多种免疫干预措施失败后使用托珠单抗仍可以改善EDSS评分及年复发率，对于改善预后有较大帮助[61]。除此之外，个别研究也阐述了其他一些趋化因子或相关分子（如IL-8、B淋巴细胞趋化因子和肿瘤坏死因子等等）在NMOSD中的潜在价值，结果显示其可能是NMOSD的有用生物标志物。但是由于对上述因子分析的研究较少，还需要进一步的研究去挖掘其价值。总之，细胞因子的作用可能有助于NMOSD的短期预后预测，并对NMOSD患者的复发情况作出提示。另一方面，细胞因子水平可能有助于区分NMOSD和MS，这具有相关的临床和治疗意义。

7 小结与展望

尽管由于多种实验方法及数据处理方式的差异，部分研究结论不同甚至大相径庭，但上述标志物在NMOSD的发生发展及预后过程中有着潜在的研究价值。一些生物标志物的研究使用了传统的检测技术，包括免疫印迹和ELISA，而最近的研究使用了新兴的技术，如单分子阵列等。目前NMOSD的治疗方法及效果仍存在一定局限性，可以从新兴的生物标志物方面进行药物靶点的相关实验，进一步丰富NMOSD的治疗方案。但由于多种生物标志物的检测费用及检测方式的限制，将其纳入临床工作中还存在有一定困难。此外，在疾病病程监测及预后评估方面也可以逐步纳入新兴生物标志物指标进行评估，通过临床上不断实践来进一步验证新兴生物标志物的作用。由于检测方法在不断更新进步，未来仍需不断进行更多相关研究，通过更广泛数据收集与更高质量的检测方法来进一步确定NMOSD相关的生物标志物及其预测作用。在未来研究中研究者需不断简化检测方法，提高检测精准性，使上述标志物向临床更进一步，这样才能更深层次研究NMOSD的致病机制及复发原因，为NMOSD患者的治疗提供更好的方案。

作者贡献：栾晓晴负责论文选题、撰写与修改；孙晶晶负责论文相关文献检索；李晓玲与王满侠负责论文校正并提供修改意见

本文无利益冲突。

参考文献

[1] JARIUS S，WILDEMANN B. The history of neuromyelitis optica［J］. J Neuroinflammation，2013，10：8. DOI：10.1186/1742-2094-10-8.

[2] LENNON V A，WINGERCHUK D M，KRYZER T J，et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica：distinction from multiple sclerosis［J］. Lancet，2004，364（9451）：2106-2112. DOI：10.1016/S0140-6736（04）17551-X.

[3] WINGERCHUK D M，LENNON V A，PITTOCK S J，et

al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica [J]. Neurology, 2006, 66 (10): 1485-1489. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
[4] WINGERCHUK D M, LENNON V A, LUCCHINETTI C F, et al. The spectrum of neuromyelitis optica [J]. Lancet Neurol, 2007, 6 (9): 805-815. DOI: 10.1016/S1474-4422 (07) 70216-8.
[5] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2015, 85 (2): 177-189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
[6] WINGERCHUK D M, WEINSHENKER B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival [J]. Neurology, 2003, 60 (5): 848-853. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c.
[7] CARPENTER S, AIELLO D, ATIANAND M K, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. Science, 2013, 341 (6147): 789-792. DOI: 10.1126/science.1240925.
[8] SIGDEL K R, CHENG A, WANG Y, et al. The emerging functions of long noncoding RNA in immune cells: autoimmune diseases [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 848790. DOI: 10.1155/2015/848790.
[9] PAPP V, MAGYARI M, AKTAS O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review [J]. Neurology, 2021, 96 (2): 59-77. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011153.
[10] KNUDSEN G P. Gender bias in autoimmune diseases: X chromosome inactivation in women with multiple sclerosis [J]. J Neurol Sci, 2009, 286 (1/2): 43-46. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.022.
[11] GUO R Y, SONG S, WANG J Q, et al. Downregulation of lncRNA XIST may promote Th17 differentiation through KDM6A-TSAd pathway in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 76: 104801. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104801.
[12] XU J, ZHANG F, GAO C, et al. Microarray analysis of lncRNA and mRNA expression profiles in patients with neuromyelitis optica [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54 (3): 2201-2208. DOI: 10.1007/s12035-016-9754-0.
[13] OUYANG J, HU J Y, CHEN J L. lncRNAs regulate the innate immune response to viral infection [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2016, 7 (1): 129-143. DOI: 10.1002/wrna.1321.
[14] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression [J]. Cell Death Dis, 2014, 5 (5): e1243. DOI: 10.1038/cddis.2014.201.
[15] PAL S, GARG M, PANDEY A K. Deciphering the mounting complexity of the p53 regulatory network in correlation to long non-coding RNAs (lncRNAs) in ovarian cancer [J]. Cells, 2020, 9 (3): 527. DOI: 10.3390/cells9030527.
[16] GHAFOURI-FARD S, TAHERI M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): a tumor suppressor long non coding RNA [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109129. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109129.
[17] TORKAMANDI S, BAHRAMI S, GHORASHI T, et al. Dysregulation of long noncoding RNA MEG3 and NLRC5 expressions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: is there any correlation? [J]. Genes Immun, 2021, 22 (7/8): 322-326. DOI: 10.1038/s41435-021-00154-4.
[18] MARIOTTO S, FARINAZZO A, MAGLIOZZI R, et al. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies [J]. J Peripher Nerv Syst, 2018, 23 (3): 174-177. DOI: 10.1111/jns.12279.
[19] TAHERI M, SADEGHI A, GHAREBAGHI A, et al. Significant up-regulation of lncRNAs in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 18692. DOI: 10.1038/s41598-023-45457-w.
[20] DALAKAS M C, ALEXOPOULOS H, SPAETH P J. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics [J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16 (11): 601-617. DOI: 10.1038/s41582-020-0400-0.
[21] PITTOCK S J, BERTHELE A, FUJIHARA K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (7): 614-625. DOI: 10.1056/NEJMoa1900866.
[22] LIN L Y, WU Y Q, HANG H L, et al. Plasma complement 3 and complement 4 are promising biomarkers for distinguishing NMOSD from MOGAD and are associated with the blood-brain-barrier disruption in NMOSD [J]. Front Immunol, 2022, 13: 853891. DOI: 10.3389/fimmu.2022.853891.
[23] NYTROVA P, POTLUKOVA E, KEMLINK D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica [J]. J Neuroimmunol, 2014, 274 (1/2): 185-191. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001.
[24] KURODA H, FUJIHARA K, TAKANO R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica [J]. J Neuroimmunol, 2013, 254 (1/2): 178-182. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.09.002.
[25] MIYAMOTO K, MINAMINO M, KUWAHARA M, et al. Complement biomarkers reflect the pathological status of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1090548. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1090548.
[26] HAKOBYAN S, LUPPE S, EVANS D R, et al. Plasma complement biomarkers distinguish multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler, 2017, 23 (7): 946-955. DOI: 10.1177/1352458516669002.
[27] ZELEK W M, FATHALLA D, MORGAN A, et al. Cerebrospinal fluid complement system biomarkers in demyelinating disease [J]. Mult Scler, 2020, 26 (14): 1929-1937. DOI: 10.1177/1352458519887905.
[28] 骆一丹，邹文军，王柯．补体靶向药物治疗 AQP4-IgG 阳性视神经脊髓炎谱系疾病的进展［J］．中国临床神经科学，2023，31（5）：577-581，587.
[29] FORGRAVE L M, MA M, BEST J R, et al. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis [J].

Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit，2019，11：730–743. DOI：10.1016/j.dadm.2019.08.009.

[30] AKTAS O，HARTUNG H P，SMITH M A，et al. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab：analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2023，94（9）：757–768. DOI：10.1136/jnnp-2022-330412.

[31] KIM S，LEE J J，PARK J S，et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neuromyelitis optica spectrum disorder：a comprehensive review and integrated analysis with glial fibrillary acidic protein [J]. Neurol Sci，2024，45（3）：1255–1261. DOI：10.1007/s10072-023-07277-8.

[32] ZHANG T X，CHEN J S，DU C，et al. Longitudinal treatment responsiveness on plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Ther Adv Neurol Disord，2021，14：17562864211054952. DOI：10.1177/17562864211054952.

[33] MIDDELDORP J，HOL E M. GFAP in health and disease [J]. Prog Neurobiol，2011，93（3）：421–443. DOI：10.1016/j.pneurobio.2011.01.005.

[34] MISU T，TAKANO R，FUJIHARA K，et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica：an astrocytic damage marker [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2009，80（5）：575–577. DOI：10.1136/jnnp.2008.150698.

[35] AKTAS O，SMITH M A，REES W A，et al. Serum glial fibrillary acidic protein：a neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker [J]. Ann Neurol，2021，89（5）：895–910. DOI：10.1002/ana.26067.

[36] PETZOLD A，MARIGNIER R，VERBEEK M M，et al. Glial but not axonal protein biomarkers as a new supportive diagnostic criteria for Devic neuromyelitis optica? Preliminary results on 188 patients with different neurological diseases [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2011，82（4）：467–469. DOI：10.1136/jnnp.2009.196550.

[37] KLEEREKOOPER I，HERBERT M K，KUIPERIJ H B，et al. CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2020，91（6）：605–611. DOI：10.1136/jnnp-2019-322286.

[38] CHANG X C，HUANG W J，WANG L，et al. Serum neurofilament light and GFAP are associated with disease severity in inflammatory disorders with aquaporin-4 or myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies [J]. Front Immunol，2021，12：647618. DOI：10.3389/fimmu.2021.647618.

[39] LEPPERT D，WATANABE M，SCHAEDELIN S，et al. Granulocyte activation markers in cerebrospinal fluid differentiate acute neuromyelitis spectrum disorder from multiple sclerosis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2023，94（9）：726–737. DOI：10.1136/jnnp-2022-330796.

[40] UZAWA A，MORI M，MASUDA S，et al. Markedly elevated soluble intercellular adhesion molecule 1，soluble vascular cell adhesion molecule 1 levels，and blood-brain barrier breakdown in neuromyelitis optica [J]. Arch Neurol，2011，68（7）：913–917. DOI：10.1001/archneurol.2011.148.

[41] LÉVESQUE J P，TAKAMATSU Y，NILSSON S K，et al. Vascular cell adhesion molecule-1（CD106）is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor [J]. Blood，2001，98（5）：1289–1297. DOI：10.1182/blood.v98.5.1289.

[42] WINKLER A，WRZOS C，HABERL M，et al. Blood-brain barrier resealing in neuromyelitis optica occurs independently of astrocyte regeneration [J]. J Clin Invest，2021，131（5）：e141694. DOI：10.1172/JCI141694.

[43] GRESA-ARRIBAS N，TITULAER M J，TORRENTS A，et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis：a retrospective study [J]. Lancet Neurol，2014，13（2）：167–177. DOI：10.1016/S1474-4422（13）70282-5.

[44] KESSLER R A，MEALY M A，JIMENEZ-ARANGO J A，et al. Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder：a multicenter cohort study [J]. Mult Scler Relat Disord，2017，17：198–201. DOI：10.1016/j.msard.2017.08.005.

[45] AKAISHI T，TAKAHASHI T，NAKASHIMA I，et al. Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders（NMOSD）[J]. J Neurol Sci，2020，410：116671. DOI：10.1016/j.jns.2020.116671.

[46] TAKAHASHI T，FUJIHARA K，NAKASHIMA I，et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO：a study on antibody titre [J]. Brain，2007，130（Pt 5）：1235–1243. DOI：10.1093/brain/awm062.

[47] ISOBE N，YONEKAWA T，MATSUSHITA T，et al. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica [J]. Mult Scler，2012，18（11）：1541–1551. DOI：10.1177/1352458512443917.

[48] JARIUS S，FRANCIOTTA D，PAUL F，et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders：frequency，origin，and diagnostic relevance [J]. J Neuroinflammation，2010，7：52. DOI：10.1186/1742-2094-7-52.

[49] SATO D K，CALLEGARO D，DE HAIDAR JORGE F M，et al. Cerebrospinal fluid aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica attacks [J]. Ann Neurol，2014，76（2）：305–309. DOI：10.1002/ana.24208.

[50] DUJMOVIC I，MADER S，SCHANDA K，et al. Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti-aquaporin-4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. J Neuroimmunol，2011，234（1/2）：124–130. DOI：10.1016/j.jneuroim.2011.01.007.

[51] JARIUS S，ABOUL-ENEIN F，WATERS P，et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica [J]. Brain，2008，131（Pt 11）：3072–3080. DOI：10.1093/brain/awn240.

[52] VALENTINO P，MARNETTO F，GRANIERI L，et al.



Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: a retrospective study [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 4 (2): e317. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000317.

[53] MATSUSHITA T, TATEISHI T, ISOBE N, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis [J]. PLoS One, 2013, 8 (4): e61835. DOI: 10.1371/journal.pone.0061835.

[54] TANAKA M, MATSUSHITA T, TATEISHI T, et al. Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis [J]. Neurology, 2008, 71 (13): 974-981. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326589.57128.c3.

[55] KIMURA A, TAKEMURA M, SAITO K, et al. Increased cerebrospinal fluid progranulin correlates with interleukin-6 in the acute phase of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. J Neuroimmunol, 2017, 305: 175-181. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.006.

[56] WEI Y Z, CHANG H X, LI X D, et al. Cytokines and tissue damage biomarkers in first-onset neuromyelitis optica spectrum disorders: significance of interleukin-6 [J]. Neuroimmunomodulation, 2018, 25 (4): 215-224. DOI: 10.1159/000494976.

[57] UZAWA A, MORI M, SATO Y, et al. CSF interleukin-6 level predicts recovery from neuromyelitis optica relapse [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83 (3): 339-340. DOI: 10.1136/jnnp.2011.241760.

[58] MONTEIRO C, FERNANDES G, KASAHARA T M, et al. The expansion of circulating IL-6 and IL-17-secreting follicular helper T cells is associated with neurological disabilities in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. J Neuroimmunol, 2019, 330: 12-18. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.015.

[59] ARAKI M, ARANAMI T, MATSUOKA T, et al. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab [J]. Mod Rheumatol, 2013, 23 (4): 827-831. DOI: 10.1007/s10165-012-0715-9.

[60] ZHANG C, ZHANG M N, QIU W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2020, 19 (5): 391-401. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3.

[61] UZAWA A, MORI M, KUWABARA S. Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica: pathogenetic and therapeutic implications [J]. Brain Pathol, 2014, 24 (1): 67-73. DOI: 10.1111/bpa.12097.

（收稿日期：2024-12-20；修回日期：2025-02-20）

（本文编辑：毛亚敏）